


  
**PCT**
  
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
   
 Internationales Büro
   
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
   
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :  <b>C07C 229/16, 229/46, A61K 49/00</b></p>	<b>A1</b>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 97/25305</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. Juli 1997 (17.07.97)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE96/02476</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 20. December 1996 (20.12.96)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:                      196 01 060.8      4. Januar 1996 (04.01.96)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PLATZEK, Johannes [DE/DE]; Grottkauerstrasse 55, D-12621 Berlin (DE). MARESKI, Peter [DE/DE]; Raschdorffstrasse 18, D-13409 Berlin (DE). NIEDBALLA, Ulrich [DE/DE]; Gosslerstrasse 28a, D-14195 Berlin (DE). RADÜCHEL, Bernd [DE/DE]; Gollanczstrasse 132, D-13465 Berlin (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Veröffentlicht</b>  <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE96/02476</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 20. December 1996 (20.12.96)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:                      196 01 060.8      4. Januar 1996 (04.01.96)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PLATZEK, Johannes [DE/DE]; Grottkauerstrasse 55, D-12621 Berlin (DE). MARESKI, Peter [DE/DE]; Raschdorffstrasse 18, D-13409 Berlin (DE). NIEDBALLA, Ulrich [DE/DE]; Gosslerstrasse 28a, D-14195 Berlin (DE). RADÜCHEL, Bernd [DE/DE]; Gollanczstrasse 132, D-13465 Berlin (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Veröffentlicht</b>  <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE96/02476</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 20. December 1996 (20.12.96)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:                      196 01 060.8      4. Januar 1996 (04.01.96)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PLATZEK, Johannes [DE/DE]; Grottkauerstrasse 55, D-12621 Berlin (DE). MARESKI, Peter [DE/DE]; Raschdorffstrasse 18, D-13409 Berlin (DE). NIEDBALLA, Ulrich [DE/DE]; Gosslerstrasse 28a, D-14195 Berlin (DE). RADÜCHEL, Bernd [DE/DE]; Gollanczstrasse 132, D-13465 Berlin (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Veröffentlicht</b>  <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>			
<p>(54) Title: NOVEL MONOFUNCTIONALISED EDTA, DTPA AND TTHA DERIVATIVES AND THEIR USE IN MEDICAL DIAGNOSIS AND THERAPY</p> <p>(54) Bezeichnung: NEUE MONOFUNKTIONALISIERTE EDTA-, DTPA- UND TTHA-DERIVATE UND DEREN VERWENDUNG IN DER MEDIZINISCHEN DIAGNOSTIK UND THERAPIE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to novel monofunctionalised ethylene diamine tetracetic acid, diethylene triamine pentacetic acid and triethylene tetramine hexacetic acid derivatives, their production and their use in the production of pharmaceutical agents.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft neue monofunktionalisierte Ethylendiamintetraessigsäure-, Diethylentriaminpentaessigsäure- und Triethylentetraaminhexaessigsäure-Derivate, deren Herstellung und deren Verwendung zur Herstellung pharmazeutischer Mittel.</p>				

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

---

**NEUE MONOFUNKTIONALISIERTE EDTA-,  
DTPA- UND TTHA-DERIVATE UND DEREN VERWENDUNG IN DER  
MEDIZINISCHEN DIAGNOSTIK UND THERAPIE**

---

Die Erfindung betrifft neue monofunktionalisierte EDTA-, DTPA-  
5 und TTHA-Derivate und deren Verwendung zur Herstellung von  
pharmazeutischen Mitteln.

Metallkomplexe, bestehend aus einem offenkettigen Chelat-  
bildner (Liganden) und Metallionen, sind bekannte  
pharmazeutische Mittel, die vielfältige Anwendungen in der  
10 medizinischen Diagnostik und der Therapie von Schwermetall-  
vergiftungen haben. So wurde u.a. das Megluminsalz des  
Gadolinium (III)-Komplexes der Diethylentriaminpentaessigsäure  
(DTPA) unter dem Handelsnamen Magnevist® als Kontrastmittel  
für die MR-Tomographie zugelassen.

15 Für die Entwicklung neuer Präparate ist es häufig erforder-  
lich, ein oder mehrere zur Chelatbildung befähigte Liganden,  
wie z. B. Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA), Diethylen-  
triaminpentaessigsäure (DTPA) oder Triethylentetraaminhexa-  
essigsäure (TTHA) an ein anderes Molekül zu binden. So ist es  
20 z.B. möglich, einen DTPA Rest an einen monoklonalen Antikörper  
zu binden, der seinerseits eine Spezifität gegenüber Tumoren  
aufweist, um diesen, mittels eines komplexierten radioaktiven  
Metallions zu markieren und somit zu detektieren. Ein solches

Verfahren wurde z.B. von Kuhlmann und Steinsträsser (Nucl. Med. Biol. 15 (1988) pp. 617-627) beschrieben. Weiterhin ist es möglich, mehrere Komplexbildner-Reste an einen polymeren Grundkörper zu binden und somit die Anzahl der Metallionen, die als kontrastgebende Komponente im Molekül vorhanden sind, zu erhöhen. Verbindungen dieses Typs werden beispielsweise in der europäischen Patentanmeldung EP 331616 beschrieben.

Für die Herstellung derartiger Verbindungen werden in jedem Fall entsprechend vorbereitete monofunktionalisierte Komplexbildnerderivate benötigt. So benutzen z.B. Kuhlmann und Steinsträsser das von Hnatowich erstmals beschriebene Bis-anhydrid der DTPA (Int.J.Radiat.Isot. 33 (1982), pp. 327 - 332). Das Hauptproblem bei der Verwendung des Bisanhydrides der DTPA ist jedoch dessen schlechte Löslichkeit in organischen Solvenzien, was eine Fülle weiterer Probleme nach sich zieht.

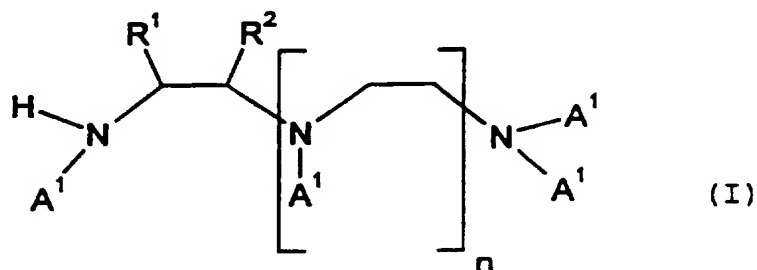
Ein weiteres Problem der Anwendung des Bisanhydrides der DTPA zur Verküpfung von DTPA an aminhaltige Moleküle ist die unvermeidlich auftretende Vernetzung, wie durch eine kritische Untersuchung von Maisano et al. (Bioconj. Chem. 3 (1992), pp. 212-217) belegt werden konnte. Die Erfinder der europäischen Patentanmeldung EP 331616 schlagen aus diesem Grunde die Verwendung eines aus dem Bisanhydrid gewonnenen Monoanhydrids, welches noch einen Ethylester trägt (siehe Beispiel 13a), vor. Dieses Derivat zeigt zwar eine bessere, aber noch immer unbefriedigende, Löslichkeit und weist gleichzeitig mit der Ethylestergruppierung einen Rest auf, der leicht unbeabsichtigt zu verseifen und daher problematisch zu handhaben ist. Darüber hinaus ist die Synthese aufwendig, unter anderem wegen der notwendigen chromatographischen Trennungen.

Die partielle alkalische Verseifung von DTPA-Pentamethylester, wie sie in US 5252317 beschrieben wird, führt stets zu Produktgemischen, da die Verseifung naturgemäß statistisch verläuft.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, neue Derivate der EDTA, DTPA und der TTHA zur Verfügung zu stellen, die eine selektive Ankoppelung an weitere Moleküle ermöglichen. Darüber hinaus sollen sie leicht herstellbar sein und eine

5 bessere Löslichkeit als die bekannten Derivate aufweisen. Gleichzeitig sollen sie Carbonsäureschutzgruppen tragen, die auf Wunsch leicht und selektiv abspaltbar sind, die aber nicht im Verlaufe weiterer Manipulationen am Molekül unbeabsichtigt abgespalten werden.

- 10 Diese Aufgabe wird durch die vorliegende Erfindung gelöst, insbesondere durch die neuen Stoffe der Patentansprüche 1 und 2 und das Herstellungsverfahren des Patentanspruchs 6. Vorteilhafte Ausführungsformen der Erfindung sind Gegenstand der Unteransprüche.
- 15 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Verbindungen der allgemeinen Formel I



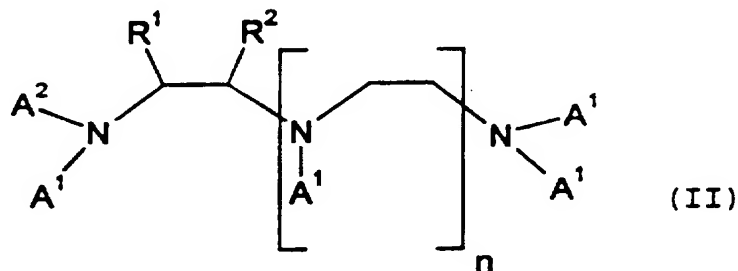
worin

- 20 n für die Zahlenwerte 0, 1 oder 2 steht,  
 A¹ für den Rest  $-\text{CH}_2\text{CO}_2^t\text{Bu}$  steht,  
 R¹ und R² entweder jeweils für Wasserstoff oder gemeinsam für  $-(\text{CH}_2)_m-$  stehen, worin m die Zahlenwerte 3 bis 6 annehmen kann,
- 25 mit der Maßgabe, daß R¹ und R² nur dann gemeinsam für  $-(\text{CH}_2)_m-$  stehen, wenn n für den Wert 0 steht.

Die Formel I betrifft EDTA- $(n=0)$ , DTPA- $(n=1)$  und TTHA- $(n=2)$  Derivate, bevorzugt aber DTPA Derivate. Die Essigsäure-

funktionen in den Gruppen  $A^1$  sind in Form ihrer Tert.-butyl-  
 ester ausgelegt. Diese weisen den Vorteil auf, daß sie bei Be-  
 darf durch Behandlung mit Trifluoressigsäure leicht und  
 selektiv abspaltbar sind. Die Verbindungen sind in organischen  
 5 Lösungsmitteln gut löslich, so daß sie einfach an eine Viel-  
 zahl von Molekülen geknüpft werden können. Nach Abspaltung der  
 Säureschutzgruppen können dann Metallkomplexe gebildet werden,  
 die für die medizinische Anwendung in Diagnostik und/oder  
 Therapie geeignet sind.

10 Die Erfindung betrifft weiterhin Verbindungen der allgemeinen  
 Formel II



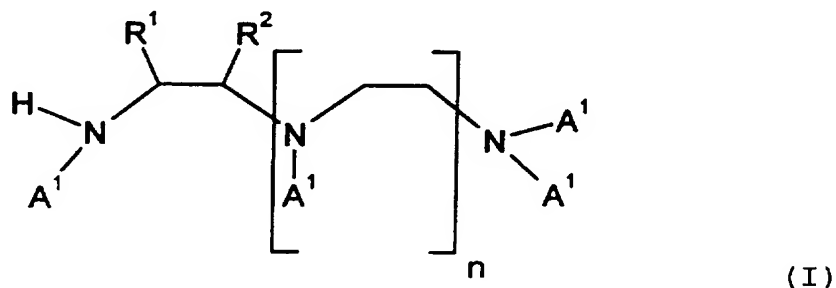
worin

- 15  $n$  für die Zahlenwerte 0, 1 oder 2 steht,  
 $A^1$  für den Rest  $-\text{CH}_2\text{CO}_2^t\text{Bu}$  steht,  
 $A^2$  für den Rest  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$  steht,  
 $R^1$  und  $R^2$  entweder jeweils für Wasserstoff oder gemeinsam  
 für  $-(\text{CH}_2)_m-$  steht, worin  $m$  die Zahlenwerte 3  
 20 bis 6 annehmen kann,  
 mit der Maßgabe, daß  $R^1$  und  $R^2$  nur dann gemein-  
 sam für  $-(\text{CH}_2)_m-$  stehen, wenn  $n$  für den Wert 0  
 steht.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II betreffen gleich-  
 25 falls EDTA, DTPA und TTHA Derivate. Von den in den Verbin-  
 dungen vorhandenen Essigsäuregruppen ist eine als freie Säure-  
 gruppe vorhanden, der Rest wiederum als Tertiärbutylester aus-  
 gelegt. Auch diese Verbindungen weisen eine hervorragende Lös-  
 lichkeit in organischen Solvenzien auf, sodaß sie ähnlich den

Verbindungen der allgemeinen Formel I einfach und sicher an eine Vielzahl von Molekülen geknüpft werden können. Die Gruppen  $R^1$  und  $R^2$  können bei EDTA Derivaten auch gemeinsam für einen Oligomethylenrest stehen, so daß gemeinsam mit den beiden Kohlenstoffatomen des backbones ein Cycloalkylring, bevorzugt ein Cyclohexylring, entsteht.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



10

worin

$n$  für die Zahlenwerte 0, 1 oder 2 steht,

$A^1$  für den Rest  $-\text{CH}_2\text{CO}_2^t\text{Bu}$  steht,

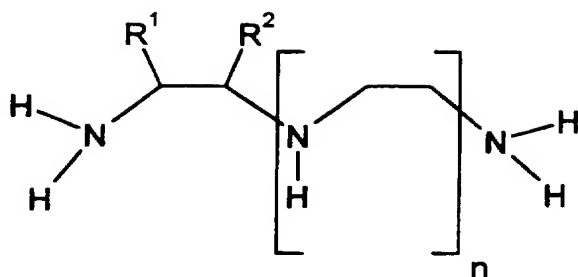
15

$R^1$  und  $R^2$  entweder jeweils für Wasserstoff oder gemeinsam für  $-(\text{CH}_2)_m-$  steht, worin  $m$  die Zahlenwerte 3 bis 6 annehmen kann, mit der Maßgabe, daß  $R^1$  und  $R^2$  nur dann gemeinsam für  $-(\text{CH}_2)_m-$  stehen, wenn  $n$  für den Wert 0 steht,

20

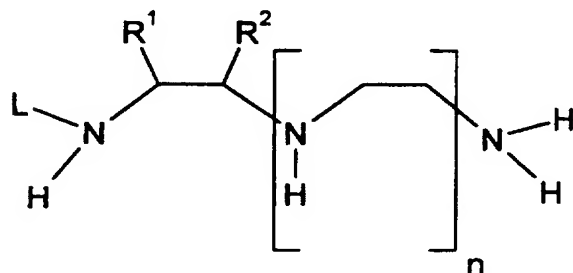
dadurch gekennzeichnet daß, eine Verbindung der allgemeinen Formel III

6



(III),

worin  $R^1$ ,  $R^2$  und  $n$  die oben genannten Bedeutungen besitzen mit einem Schutzgruppenreagenz zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



(IV),

worin  $R^1$ ,  $R^2$  und  $n$  die oben genannten Bedeutungen besitzen und

L für eine Trifluoracetyl- oder eine Benzylgruppe steht

umgesetzt wird, diese mit Verbindungen der allgemeinen Formel V



worin X für Chlor, Brom oder Jod steht,

umgesetzt wird

und die so erhaltene Verbindung durch Abspaltung der Schutzgruppe L in die Verbindung der allgemeinen Formel I überführt wird.

Die Einführung der Schutzgruppen L geschieht dergestalt, daß entweder die Trifluoracetylschutzgruppe dadurch eingeführt wird, daß das als Edukt eingesetzte Amin mit Trifluoressigsäureethylester umgesetzt wird, oder daß die Benzylschutz-

gruppe derartig eingeführt wird, daß zunächst das Amin mit Benzaldehyd umgesetzt wird, und das resultierende Produkt mit Natriumborhydrid reduziert wird. Das dadurch in jedem Fall entstehende Zwischenprodukt der allgemeinen Formel IV wird anschließend mit Halogenessigsäuretertiärbutylester umgesetzt. Nach Abspaltung der Schutzgruppe L durch alkoholische Ammonolyse der Trifluoracetylgruppe oder durch katalytische Hydrierung der Benzylgruppe wird direkt die gewünschte Verbindung der allgemeinen Formel I erhalten. Genaue Bedingungen und Vorgehensweisen sind in den Beispielen offenbart. Der Fachmann auf dem Gebiet verfügt über das notwendige Fachwissen, um die Synthese zu modifizieren und sie damit seinen jeweiligen Bedürfnissen anzupassen.

Gegenstand der Erfindung ist ebenfalls ein Verfahren zur Darstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel II, daß dadurch gekennzeichnet ist, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Halogenessigsäure (Chlor-, Brom- oder Iodessigsäure) umgesetzt wird. Dieses Verfahren kann auch derart ausgestaltet sein, daß die Umsetzung mit einem Halogenessigsäureester erfolgt, wobei als Estergruppe eine Gruppe gewählt wird, die ohne Beeinflussung der Tertiärbutylesterfunktionen verseift werden kann. Es ist beispielsweise möglich, eine Verbindung der allgemeinen Formel I mit Halogenessigsäurebenzylester umzusetzen. Aus der entstehenden Verbindung kann der Benzylrest durch katalytische Hydrierung (Katalysator z.B. Palladium auf Aktivkohle) entfernt werden, wobei die Verbindung der allgemeinen Formel II erhalten wird. Analog zu dieser Variante kann auch eine Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel I mit Halogenessigsäuremethylester und die folgende Abspaltung des Methylrestes mit einer äquivalenten Menge Base erfolgen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II können in vielfältiger Weise zur Herstellung von Mitteln für die medizinische Diagnostik oder Therapie eingesetzt werden. Verwendung finden sie insbesondere für die Herstellung von Mitteln für  
5 die MRI-, für die Röntgen- oder für die Radiodiagnostik. Verwendung finden sie aber auch für die Herstellung von Mitteln für die Radiotherapie. Details der genannten Verwendungsarten können z.B. aus der EP 430863 entnommen werden.

Die Verbindungen können auch verwendet werden für die Herstellung von Mitteln, die als Antidot bei Schwermetallvergiftungen wirken.  
10

Die Erfindung betrifft daher auch die genannten Verwendungen zur Herstellung pharmazeutischer Mittel.

15 Die nachfolgenden Beispiele sollen den Erfindungsgegenstand beschreiben, ohne ihn auf diese beschränken zu wollen:

**Beispiel 1**

6,9-Bis(t-butoxycarbonylmethyl)-3-carboxymethyl-3,6,9-triazaundecandicarbonsäure-di-t-butylester

5

a) 1-Trifluoracetyl-1,4,7-triazaheptan

10 In 300 ml absolutem Tetrahydrofuran werden unter Abdeckung mit Stickstoff 21,6 ml (200 mmol) 1,4,7-Triazaheptan gelöst. Man kühlt auf 0°C und tropft dann 26,2 ml (220 mmol) Trifluor-essigsäureethylester in 400 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst dazu. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird bei 35 - 40°C Badtemperatur im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 39,6 g (99,4 % d. Th.)

15

Nach Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, Dioxan/Wasser/Ammoniak= 10/1/1) besteht das Reaktionsprodukt aus einem Gemisch Monoamid und Diamid im Verhältnis 9:1.

20 Elementaranalyse:  $C_6H_{12}F_3N_3O$

ber.: C 36,18 H 6,07 F 28,62 N 21,10

gef.: C 35,51 H 5,57 F 30,65 N 19,78

25 b) 6,9-Bis(t-butyloxycarbonylmethyl)-3-trifluoracetyl-3,6,9-triaza-undecandicarbonsäure-di-t-butylester

In 450 ml absolutem Dimethylformamid werden 39,6 g (178,9 mmol Monoamid) des unter 1a) hergestellten Amidgemisches gelöst.  
30 Man versetzt mit 138,21 g (1000 mmol) gepulvertem Kaliumcarbonat, tropft dann unter Eiskühlung 195,06 g (1 mol) Brom-essigsäure-t-butylester dazu und vervollständigt die Reaktion durch Rühren über Nacht bei Raumtemperatur. Man verdünnt mit Diethylether, saugt von den Salzen ab, engt das Filtrat im  
35 Vakuum ein und zieht dann das Dimethylformamid im Ölpumpenvakuum ab. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an

Kieselgel gereinigt. Als Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Hexan und Essigester.

Ausbeute: 104,1 g (88,7 % d. Th.)

5 Elementaranalyse:  $C_{30}H_{52}F_3N_3O_9$

ber.: C 54,95 H 7,99 F 8,69 N 6,41

gef.: C 54,99 H 8,06 F 8,64 N 6,39

10 c) 6,9-Bis(t-butoxycarbonylmethyl)-3,6,9-triazaundecandi-carbonsäure-di-t-butylester

15 In 400 ml Methanol werden 32,79 g (50 mmol) der unter 1b) her-gestellten Verbindung gelöst. Man versetzt mit 200 ml konzen-triertem Ammoniak und läßt über das Wochenende bei Raumtem-peratur rühren. Das Dünnschichtchromatogramm zeigt, daß keine Ausgangsverbindung mehr vorhanden ist. Man engt im Vakuum ein, nimmt in Dichlormethan auf, wäscht mit Wasser, trocknet die organische Lösung über Natriumsulfat und engt im Vakuum zur  
20 Trockne ein. Die Titelverbindung wird als viskoses Öl er-halten.

Ausbeute: 26,64 g (95,2 % d. Th.)

Elementaranalyse:  $C_{28}H_{53}N_3O_8$

25 ber.: C 60,06 H 9,54 N 7,54

gef.: C 60,11 H 9,60 N 7,49

30 d) 3-Benzoyloxycarbonylmethyl-6,9-bis(t-butoxycarbonylmethyl)-3,6,9-triazaundecandicarbonsäure-di-t-butylester

35 In 120 ml absolutem Dimethylformamid werden 14,0 g (25 mmol) der unter 1c) hergestellten Verbindung gelöst. Man versetzt mit 3,86 g (28 mmol) gepulvertem Kaliumcarbonat, kühlt auf 0°C und tropft dann 5,96 g (26 mmol) Bromessigsäurebenzylester dazu. Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren, gießt auf Eiswasser, nimmt in Essigester auf, trocknet die organische Lösung über Natriumsulfat und engt im Vakuum zur Trockne ein.

Die Titelverbindung wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Als Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Hexan und Essigester. Die Titelverbindung ist ein viskoses Öl. Ausbeute: 15,47 g (87,4 % d. Th.)

5

Elementaranalyse:  $C_{37}H_{61}N_3O_{10}$

ber.: C 62,76 H 8,68 N 5,96

gef.: C 62,81 H 8,73 N 5,99

10

e) 6,9-Bis(t-butoxycarbonylmethyl)-3-carboxymethyl-3,6,9-triazaundecandicarbonsäure-di-t-butylester

In 200 ml Isopropanol werden 7,08 g (10 mmol) der unter 1d) hergestellten Verbindung gelöst. Man versetzt mit 250 mg Katalysator (Pd 20 %/C), evakuiert, belüftet mit Wasserstoff und hydriert bei Normaldruck. Es werden 224 ml Wasserstoff aufgenommen. Man filtriert vom Katalysator ab, wäscht gut mit Isopropanol nach und engt die Lösung im Vakuum zur Trockne ein.

20 Die Titelverbindung wird als Schaum erhalten.

Ausbeute: 5,91 g (95,6 % d. Th.)

Elementaranalyse:  $C_{30}H_{55}N_3O_{10}$

ber.: C 58,33 H 8,97 N 6,80

25 gef.: C 58,30 H 9,00 N 6,75

f) 6,9-Bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-3-pentylamino-carbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-di-tert.-butylester

30

5,00 g (7,91 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1e) werden in 25 ml Dimethylformamid gelöst und es werden 894 mg (7,77 mol) N-Hydroxysuccinimid zugegeben. Man kühlt auf 0°C ab und gibt 1,603 g (7,77 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu. Es wird eine Stunde bei 0°C und anschließend 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man kühlt auf 0°C ab und tropft innerhalb

35

von 10 Minuten eine Lösung aus 0,62 g Pentylamin (7,06 mmol) in 10 ml Dimethylformamid hinzu. Man rührt eine Stunde bei 0°C, dann über Nacht bei Raumtemperatur. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 100 ml Essigsäureethylester aufgenommen. Man filtriert vom ausgefallenem Harnstoff ab und wäscht das Filtrat 2 mal mit je 100 ml 5 %iger aqu. Soda-Lösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Essigsäureethylester 20:1). Man erhält 4,81 g der Titelverbindung (88 % d. Th.) als farbloses Öl.

Elementaranalyse:

ber.: C 64,92 H 9,34 N 7,21

gef.: C 64,81 H 9,28 N 7,25

g) 6,9-Bis-(carboxymethyl)-3-pentylaminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure

4,50 g (5,79 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1f) werden in 100 ml Trifluoressigsäure gelöst. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Ethanol/25 % aqu. Ammoniak-Lsung 20:1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser gelöst. Man gibt 20 ml sauren Ionenaustauscher IR 120 (H<sup>+</sup>-Form) zu und rührt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Ionenaustauscher ab und dampft im Vakuum zur Trockne ein.

Ausbeute: 2,35g (69 % d. Th.) eines glasigen Feststoffes  
Wassergehalt: 3.44 %

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 56,51 H 7,30 N 10,14

gef.: C 56,61 H 7,22 N 10,03

h) Gadoliniumkomplex von 6,9-Bis(carboxymethyl)-3-pentyl-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-mono-Natriumsalz

- 5 2.5g (4.52 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1g) werden in 75 ml destilliertem Wasser gelöst und bei Raumtemperatur portionsweise mit insgesamt 1.65 g (4.57 mmol) Gadoliniumoxid versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 3 Stunden bei 80°C wird die nun klare Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und  
10 ein pH-Wert von 7,2 eingestellt. Nach Filtration über PTFE-Filter wird das so erhaltene Filtrat gefriergetrocknet.

Ausbeute: g.48 g (69 % d. Th.) eines amorphen Pulvers  
Wassergehalt: 3.59%

- 15 Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):  
ber.: C 41,54 H 5,86 N 7,75 Gd 21,75 Na 3,18  
gef.: C 41,62 H 5,91 N 7,71 Gd 21,92 Na 3,25

## Beispiel 2

- 6,9-Bis(t-butoxycarbonylmethyl)-3-carboxymethyl-3,6,9-triaza-  
20 undecandicarbonsäure-di-t-butylester

a) 1-Benzyl-1,4,7-triazaheptan

- Eine gerührte Lösung von 108,26 ml (998 mmol) 1,4,7-Triaza-  
25 heptan in 750 absolutem Methanol wird bei 0°C tropfenweise mit einer Lösung von 20,0 g (188 mmol) Benzaldehyd in 100 ml absolutem Methanol versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 2 Stunden bei 0°C wird portionsweise mit insgesamt 7,13 g (188 mmol) Natriumborhydrid versetzt und weitere 12 Stunden bei  
30 25°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der verbleibende ölige Rückstand wird mit Dichlormethan (250 ml) und Wasser (250 ml) versetzt und extrahiert. Nach erneuter Extraktion der wässrigen Phase mit Dichlormethan werden die  
35 vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet,

filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Eluent: Methanol/wässrige Ammoniaklösung 20/1).

Ausbeute: 31,52 g (86,7 % d. Th.) eines farblosen Öls

5

Elementaranalyse:  $C_{11}H_{19}N_3$

ber.: C 68,35 H 9,91 N 21,74

gef.: C 67,96 H 9,88 N 21,70

10

b) 6,9-Bis(t-butyloxycarbonylmethyl)-3-benzyl-3,6,9-triaza-undecandicarbonsäure-di-t-butylester

15

19,54 g (101,1 mmol) der unter 2a) hergestellten Titelverbindung werden in einem Gemisch aus 400 ml Tetrahydrofuran und 80 ml Wasser gelöst und mit 64,3 g (465,15 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Anschließend tropft man 90,75 g (465,15 mmol) Bromessigsäure-t-butylester hinzu und kocht die Reaktionslösung für 3 Stunden am Rückfluß. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die wässrige Phase abgetrennt und noch einmal mit 200 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Es wird filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum vollständig abgezogen. Das zurückbleibende Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Hexan/Essigsäureethylester 1:1).

20

25

Ausbeute: 48,8 g (74,4 % d. Th.)

Elementaranalyse:  $C_{35}H_{59}N_3O_8$

30

ber.: C 64,69 H 9,15 N 6,47

gef.: C 65,10 H 9,21 N 6,50

- c) 6,9-Bis(t-butoxycarbonylmethyl)-3,6,9-triazaundecandicarbonsäure-di-t-butylester

In 150 ml 2-Propanol werden 12,55 g (19,31 mmol) der unter 2b) hergestellten Verbindung gelöst. Man versetzt mit 1,0 g Katalysator (Pd 20 %/C), evakuiert, belüftet mit Wasserstoff und hydriert bei Normaldruck. Nach einer Reaktionszeit von 5 Stunden bei 25°C ist nach Dünnschichtchromatographie kein Ausgangsmaterial mehr erkennbar. Man filtriert vom Katalysator ab, wäscht gut mit 2-Propanol nach und engt die Lösung im Vakuum zur Trockne ein.

Ausbeute: 10,57 g (97,7 % d. Th.) als farbloses und viskoses Öl

- 15 Elementaranalyse:  $C_{28}H_{53}N_3O_8$   
ber.: C 60,06 H 9,54 N 7,54  
gef.: C 60,13 H 9,58 N 7,50

- 20 d) 3-Benzoyloxycarbonylmethyl-6,9-bis(t-butoxycarbonylmethyl)-3,6,9-triazaundecandicarbonsäure-di-t-butylester

In Analogie zu Beispiel 1d) liefert die Umsetzung von 10,46 g (18,69 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 2c) mit 2,76 g (20 mmol) Kaliumcarbonat und 4,77 g (20 mmol) Bromessigsäurebenzylester 11,6 g (88,2 % d. Th.) der Titelverbindung als viskoses Öl

- 25 Elementaranalyse:  $C_{37}H_{61}N_3O_{10}$   
ber.: C 62,76 H 8,68 N 5,96  
30 gef.: C 62,79 H 8,72 N 5,60

- e) 6,9-Bis(t-butoxycarbonylmethyl)-3-carboxymethyl-3,6,9-triazaundecandicarbonsäure-di-t-butylester

35

In Analogie zu Beispiel 1e) liefert die Hydrogenolyse von 9,74 g (13,76 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 2d) unter

Verwendung von 300 mg Katalysator (Pd 20 %/C) die Titelverbindung als farblosen Schaum.

Ausbeute: 8,17 g (96,2 % d. Th.)

5 Elementaranalyse:  $C_{30}H_{55}N_3O_{10}$

ber.: C 58,33 H 8,97 N 6,80

gef.: C 58,29 H 8,99 N 6,74

10 Beispiel 3

3-Carboxymethyl-6-t-butoxycarbonylmethyl-3,6-diaza-octan-dicarbonensäure-di-t-butylester

15 a) 1-Benzyl-1,4-diazabutan

60,0 g (998 mmol) 1,4-Diazabutan werden in 750 ml absolutem Methanol gelöst und auf 0°C gekühlt. Bei dieser Temperatur erfolgt die tropfenweise Addition von 20,0 g (188 mmol) Benzaldehyd, gelöst in 100 ml absolutem Methanol. Nach einer Reaktionszeit von 2 Stunden bei 0°C erfolgt die portionsweise Zugabe von insgesamt 7,13 g (188 mmol) Natriumborhydrid. Nach 12 Stunden bei 25°C wird die Reaktionslösung über Kieselgur abgesaugt und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der zurückbleibende ölige Rückstand wird in 500 ml Dichlormethan aufgenommen und dreimal mit jeweils 100 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der so erhaltene ölige Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Eluent: Methanol/wässrige Ammoniaklösung 20:1).  
Ausbeute: 24,2 g (85,7 % d. Th.)

35

Elementaranalyse:  $C_9H_{14}N_2$

ber.: C 71,96 H 9,39 N 18,65

gef.: C 71,89 H 9,37 N 18,60

b) 3-Benzyl-6-t-butyloxycarbonylmethyl-3,6-diazaoctandicarbonsäure-di-t-butylester

- 5 15,04 g (100,11 mmol) der unter 3a) hergestellten Titelerbindung werden in einem Gemisch aus 400 ml Tetrahydrofuran und 80 ml Wasser gelöst und mit 49,76 g (360 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Anschließend tropft man 70,22 g (360 mmol) Bromessigsäure-t-butylester hinzu und kocht die Reaktionslösung 3  
10 Stunden am Rückfluß. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die wässrige Phase abgetrennt und noch einmal mit 200 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Es wird filtriert  
15 und das Lösungsmittel im Vakuum vollständig abgezogen. Das zurückbleibende Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Hexan/Essigsäureethylester 1:1).  
Ausbeute: 47,15 g (95,6 % d. Th.) als farbloses Öl

- 20 Elementaranalyse:  $C_{27}H_{44}N_2O_6$   
ber.: C 65,83 H 9,00 N 5,69  
gef.: C 65,78 H 8,97 N 5,68

- 25 c) 6-t-Butoxycarbonylmethyl-3,6-diazaoctandicarbonsäure-di-t-butylester

- In 250 ml 2-Propanol werden 31,11 g (63,15 mmol) der unter 3b) hergestellten Verbindung gelöst. Man versetzt mit 1,0 g Katalysator (Pd 20 %/C), evakuiert, belüftet mit Wasserstoff und  
30 hydriert bei Normaldruck. Nach einer Reaktionszeit von 5 Stunden bei 25°C ist nach Dünnschichtchromatographie kein Ausgangsmaterial mehr erkennbar. Man filtriert vom Katalysator ab, wäscht gut mit 2-Propanol nach und engt die Lösung im  
35 Vakuum zur Trockne ein.  
Ausbeute: 20,07 g (78,95 % d. Th.) als farbloses Öl

Elementaranalyse:  $C_{20}H_{38}N_2O_6$

ber.: C 59,68 H 9,51 N 6,96

gef.: C 59,62 H 9,49 N 6,97

5

d) 3-Benzoyloxycarbonylmethyl-6-t-butoxycarbonylmethyl-3,6-diazaoctandicarbonsäure-di-t-butylester

6,0 g (14,91 mmol) der unter 3c) hergestellten Titelverbindung werden in einem Gemisch aus 125 ml Tetrahydrofuran und 25 ml  
10 Wasser gelöst und mit 2,68 g (19,38 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Anschließend tropft man 4,44 g (19,38 mmol) Bromessigsäurebenzylester hinzu und kocht die Reaktionslösung für 3 Stunden am Rückfluß. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die wässrige Phase abgetrennt und noch einmal mit 200 ml  
15 Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Es wird filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum vollständig abgezogen. Das zurückbleibende Öl wird säulenchromatographisch gereinigt  
20 (Eluent: Hexan/Essigsäureethylester 1:1).  
Ausbeute: 6,76 g (82,4 % d. Th.) als farbloses Öl

Elementaranalyse:  $C_{29}H_{46}N_2O_8$

ber.: C 63,25 H 8,42 N 5,09

25 gef.: C 63,31 H 8,44 N 5,13

e) 3-Carboxymethyl-6-t-butoxycarbonylmethyl-3,6-diazaoctandicarbonsäure-di-t-butylester

30

4,8 g (8,72 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3d) werden in 50 ml 2-Propanol gelöst und mit 150 mg Katalysator (20 % Pd/C) versetzt. Es wird evakuiert, mit Wasserstoff belüftet und bei Normaldruck 6 Stunden hydriert. Zur Aufarbeitung wird  
35 vom Katalysator abfiltriert und gut mit 2-Propanol nachgewaschen. Das Filtrat wird im bis zur Trockne eingengt. Säulen-

chromatographische Reinigung des verbleibenden Rückstandes an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/2-Propanol 10:1) liefert die Titelverbindung als farbloses Öl.

Ausbeute: 3,4 g ( 85 % d. Th.)

5

Elementaranalyse:  $C_{22}H_{40}N_2O_8$

ber.: C 57,37 H 8,75 N 6,08

gef.: C 57,29 H 8,71 N 6,04

10

#### Beispiel 4

(±)-trans-N,N',N'-tri-t-butoxycarbonylmethyl-N'-benzyloxycarbonylmethyl-1,2-diaminocyclohexan

15

a) (±)-trans-N-Benzyl-1,2-diaminocyclohexan

60,0 g (525,4 mmol) (±)-trans-1,2-Diaminocyclohexan werden in 750 ml absolutem Methanol gelöst und auf 0°C gekühlt. Bei dieser Temperatur erfolgt die tropfenweise Zugabe von 10,5 g (99 mmol) Benzaldehyd, gelöst in 100 ml absolutem Methanol.

20

Nach einer Reaktionszeit von 2 Stunden bei 0°C erfolgt die portionsweise Zugabe von insgesamt 3,74 g (99 mmol) Natriumborhydrid. Nach 12 Stunden bei 25°C wird die Reaktionslösung über Kieselgur abgesaugt und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der zurückbleibende ölige Rückstand wird in 500 ml Dichlormethan aufgenommen und dreimal mit jeweils 100 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der so erhaltene ölige Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Eluent: Methanol/wässrige Ammoniaklösung 20:1). Ausbeute: 93,1 g (86,8 % d. Th.)

25

30

Elementaranalyse:  $C_{13}H_{20}N_2$

35

ber.: C 76,42 H 9,87 N 13,71

gef.: C 76,40 H 9,88 N 13,69

b) (±)-trans-N-Benzyl-N,N',N'-tri-t-butoxycarbonylmethyl-1,2-diaminocyclohexan

- 5 80 g (391,56 mmol) der unter 4a) hergestellten Titelverbindung werden in einem Gemisch aus 1000 ml Tetrahydrofuran und 250 ml Wasser gelöst und mit 195 g (1409,6 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Anschließend tropft man 275 g (1409,6 mmol) Bromessigsäure-t-butylester hinzu und kocht die Reaktionslösung für 3  
10 Stunden am Rückfluß. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die wässrige Phase abgetrennt und noch einmal mit 600 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Es wird filtriert  
15 und das Lösungsmittel im Vakuum vollständig abgezogen. Das zurückbleibende Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Hexan/Essigsäureethylester 1:1).  
Ausbeute: 197,81 (92,4 % d. Th.) als farbloses Öl

20 Elementaranalyse:  $C_{31}H_{50}N_2O_6$   
ber.: C 68,10 H 9,22 N 5,12  
gef.: C 68,07 H 9,20 N 5,09

25 c) (±)-trans-N,N',N'-tri-t-butoxycarbonylmethyl-1,2-diaminocyclohexan

- In 250 ml 2-Propanol werden 30,0 g (54,87 mmol) der unter 4b) hergestellten Verbindung gelöst. Man versetzt mit 1,0 g Katalysator (Pd 20 %/C), evakuiert, belüftet mit Wasserstoff und  
30 hydriert bei Normaldruck. Nach einer Reaktionszeit von 5 Stunden bei 25°C ist nach Dünnschichtchromatographie kein Ausgangsmaterial mehr erkennbar. Man filtriert vom Katalysator ab, wäscht gut mit 2-Propanol nach und engt die Lösung im  
35 Vakuum zur Trockne ein.  
Ausbeute: 20,8 g (83,2 % d. Th.) als farbloses Öl

Elementaranalyse:  $C_{24}H_{44}N_2O_6$

ber.: C 63,13 H 9,71 N 6,13

gef.: C 63,11 H 9,69 N 6,11

5

d) (±)-trans-N,N',N'-tri-t-butoxycarbonylmethyl-N-benzyl-oxycarbonylmethyl-1,2-diaminocyclohexan

10 5,0 g (10,95 mmol) der unter 4c) hergestellten Titelverbindung werden in einem Gemisch aus 125 ml Tetrahydrofuran und 25 ml Wasser gelöst und mit 1,96 g (14,23 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Anschließend tropft man 3,2 g (14,23 mmol) Bromessigsäurebenzylester hinzu und kocht die Reaktionslösung für 3 Stunden am Rückfluß. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird  
15 die wässrige Phase abgetrennt und noch einmal mit 200 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Es wird filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum vollständig abgezogen. Das zu-  
20 rückbleibende Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Hexan/Essigsäureethylester 1:1).

Ausbeute: 5,52 g (83,5 % d. Th.) als farbloses Öl

Elementaranalyse:  $C_{33}H_{52}N_2O_8$

25 ber.: C 65,54 H 8,67 N 4,63

gef.: C 65,49 H 8,63 N 4,60

e) (±)-trans-N,N',N'-tri-t-butoxycarbonylmethyl-N-carboxymethyl-1,2-diaminocyclohexan

30

4,0 g (6,60 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4d) werden in 50 ml 2-Propanol gelöst und mit 150 mg Katalysator (20 % Pd/C) versetzt. Es wird evakuiert, mit Wasserstoff belüftet und bei Normaldruck 6 Stunden hydriert. Zur Aufarbeitung wird  
35 vom Katalysator abfiltriert und gut mit 2-Propanol nachgewaschen. Das Filtrat wird im bis zur Trockne eingengt. Säulenchromatographische Reinigung des verbleibenden Rückstandes an

Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/2-Propanol 10:1) liefert die Titelverbindung als farbloses Öl.

Ausbeute: 3,0 g (88,2 % d. Th.)

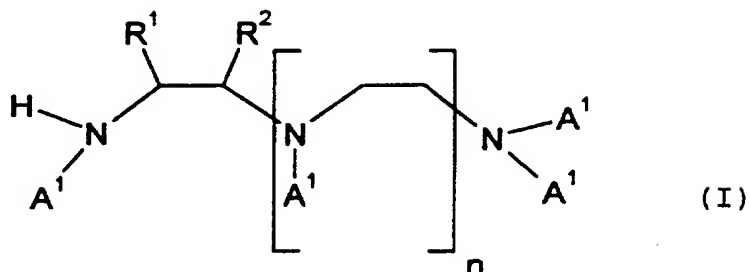
5 Elementaranalyse:  $C_{26}H_{46}N_2O_8$

ber.: C 60,68 H 9,01 N 5,44

gef.: C 60,70 H 9,03 N 5,47

## Patentansprüche:

## 1.) Verbindungen der allgemeinen Formel I



5

worin

n für die Zahlenwerte 0, 1 oder 2 steht,

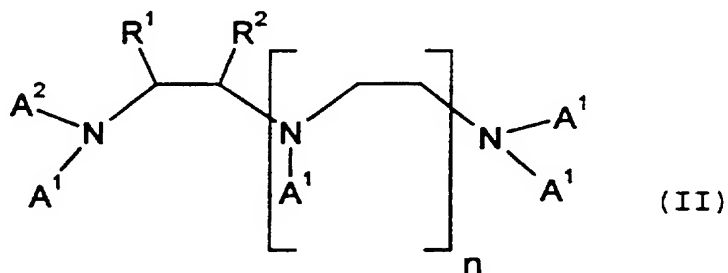
A¹ für den Rest  $-\text{CH}_2\text{CO}_2^t\text{Bu}$  steht,

R¹ und R² entweder jeweils für Wasserstoff oder gemeinsam für  $-(\text{CH}_2)_m-$  stehen, worin m die Zahlenwerte 3 bis 6 annehmen kann, mit der Maßgabe, daß R¹ und R² nur dann gemeinsam für  $-(\text{CH}_2)_m-$  stehen, wenn n für den Wert 0 steht.

10

15

## 2.) Verbindungen der allgemeinen Formel II



20

A¹ für den Rest  $-\text{CH}_2\text{CO}_2^t\text{Bu}$  steht,A² für den Rest  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$  steht,

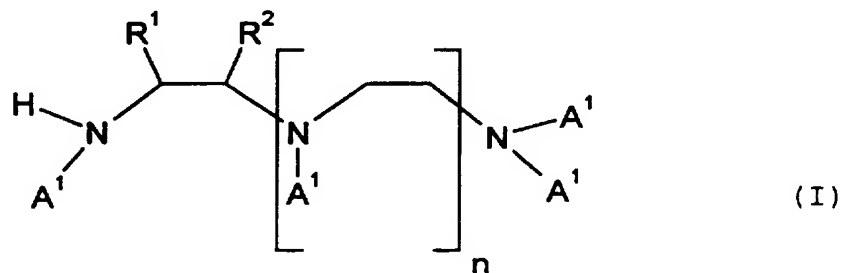
5  $R^1$  und  $R^2$  entweder jeweils für Wasserstoff oder gemeinsam für  $-(CH_2)_m-$  steht, worin m die Zahlenwerte 3 bis 6 annehmen kann, mit der Maßgabe, daß  $R^1$  und  $R^2$  nur dann gemeinsam für  $-(CH_2)_m-$  stehen, wenn n für den Wert 0 steht.

3.) Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß n für die Zahl 1 steht.

10 4.) Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  und  $R^2$  für Wasserstoff stehen.

5.) Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  und  $R^2$  gemeinsam für  $-(CH_2)_4-$  stehen.

15 6.) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

20 n für die Zahlenwerte 0, 1 oder 2 steht,

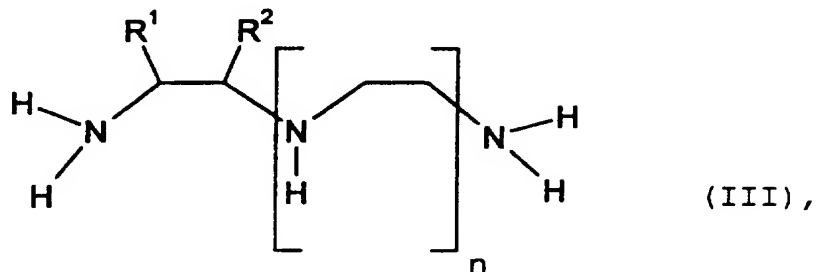
$A^1$  für den Rest  $-CH_2CO_2^tBu$  steht,

$R^1$  und  $R^2$  entweder für Wasserstoff oder gemeinsam für  $-(CH_2)_m-$  steht, worin m die Zahlenwerte 3 bis 6 annehmen kann,  
25 mit der Maßgabe, daß  $R^1$  und  $R^2$  nur dann gemein-

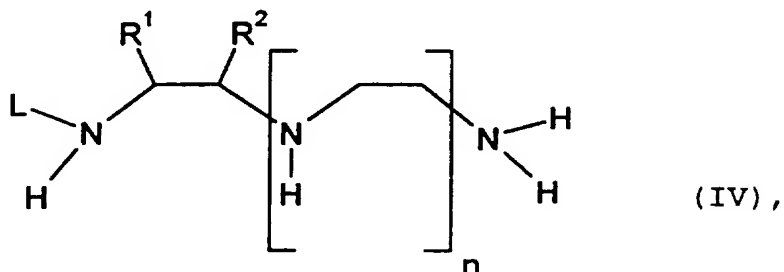
sam für  $-(CH_2)_m-$  stehen, wenn n für den Wert 0 steht,

dadurch gekennzeichnet daß, eine Verbindung der allgemeinen Formel III

5



worin  $R^1$ ,  $R^2$  und n die oben genannten Bedeutungen besitzen mit einem Schutzgruppenreagenz zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



10

worin  $R^1$ ,  $R^2$  und n die oben genannten Bedeutungen besitzen und

L für eine Trifluoracetyl- oder eine Benzylgruppe steht

15

umgesetzt wird, diese mit Verbindungen der allgemeinen Formel V

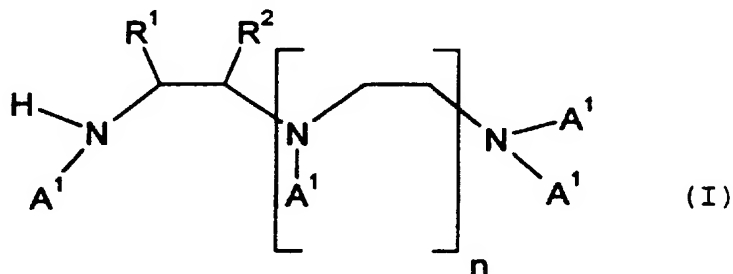


worin X für Chlor, Brom oder Jod steht,

umgesetzt wird

und die so erhaltene Verbindung durch Abspaltung der Schutzgruppe L in die Verbindung der allgemeinen Formel I überführt wird.

7.) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I,



5

worin

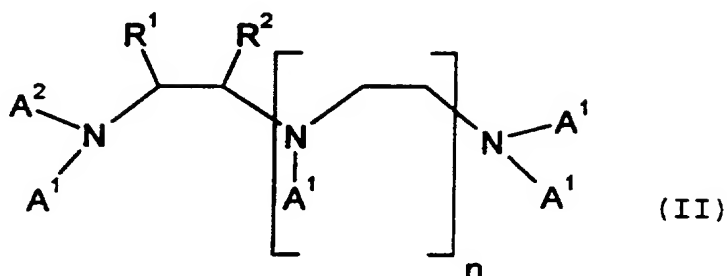
n für die Zahlenwerte 0, 1 oder 2 steht,

A¹ für den Rest  $-\text{CH}_2\text{CO}_2^t\text{Bu}$  steht,

10 R¹ und R² entweder für Wasserstoff oder gemeinsam für  $-(\text{CH}_2)_m-$  steht, worin m die Zahlenwerte 3 bis 6 annehmen kann,  
mit der Maßgabe, daß R¹ und R² nur dann gemeinsam für  $-(\text{CH}_2)_m-$  stehen, wenn n für den Wert 0  
15 steht,

für die Herstellung von Mitteln für die medizinische Diagnostik oder Therapie.

### 8.) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel II



5 worin

n für die Zahlenwerte 0, 1 oder 2 steht,

A<sup>1</sup> für den Rest -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu steht,

A<sup>2</sup> für den Rest -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H steht,

10 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> entweder für Wasserstoff oder gemeinsam für  
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- steht, worin m die Zahlenwerte 3 bis 6  
annehmen kann,  
mit der Maßgabe, daß R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> nur dann gemein-  
sam für - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- stehen, wenn n für den Wert 0  
15 steht,

für die Herstellung von Mitteln für die medizinische Diagnostik oder Therapie.

9.) Verwendung gemäß Anspruch 7 oder 8 für die Herstellung von Mitteln für die MRI-Diagnostik, Röntgendiagnostik oder Radiodiagnostik.

10.) Verwendung gemäß Anspruch 7 oder 8 für die Herstellung von Mitteln für die Radiotherapie.

11.) Verwendung gemäß Anspruch 7 oder 8 für die Herstellung von Mitteln die als Antidot bei Schwermetallvergiftungen wirken.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No  
PCT/DE 96/02476

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07C229/16 C07C229/46 A61K49/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 39, no. 18, 30 August 1996, WASHINGTON US, pages 3451-3460, XP000197344 YASUSHI ARANO ET AL.: "Reassessment of diethylenetriaminepentaacetic acid....." see the whole document ---	1-11
A	EP 0 331 616 A (SCHERING AG) 6 September 1989 cited in the application see claims 1-14; example 13 ---	1,2,6-11
A	GB 1 076 146 A (SINCLAIR RESEARCH, INC.) 19 July 1967 see page 2; claim 1; example 2 --- -/--	2

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 April 1997

Date of mailing of the international search report

29.04.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rufet, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/DE 96/02476

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 1 453 694 A (SHOE & ALLIED TRADES RES ASS) 27 October 1976 see claims 12,18,20 ---	2
A,P	US 5 514 810 A (PLATZEK JOHANNES ET AL) 7 May 1996 see column 1 - column 2 -----	1,6-11

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat : Application No

PCT/DE 96/02476

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0331616 A	06-09-89	DE 3806795 A AT 130017 T DE 58909479 D JP 2196864 A NO 174394 B	07-09-89 15-11-95 21-12-95 03-08-90 17-01-94
GB 1076146 A		NONE	
GB 1453694 A	27-10-76	NONE	
US 5514810 A	07-05-96	DE 19508058 A	22-08-96

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen  
PCT/DE 96/02476

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> IPK 6 C07C229/16 C07C229/46 A61K49/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b> Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 C07C A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 39, Nr. 18, 30.August 1996, WASHINGTON US, Seiten 3451-3460, XP000197344 YASUSHI ARANO ET AL.: "Reassessment of diethylenetriaminepentaacetic acid....." siehe das ganze Dokument ---	1-11
A	EP 0 331 616 A (SCHERING AG) 6.September 1989 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1-14; Beispiel 13 ---	1,2,6-11
A	GB 1 076 146 A (SINCLAIR RESEARCH, INC.) 19.Juli 1967 siehe Seite 2; Anspruch 1; Beispiel 2 --- -/--	2
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen         </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie         </div> </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  <div style="text-align: center;">18. April 1997</div>		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts  <div style="text-align: center;">29. 04. 97</div>
Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+ 31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  <div style="text-align: center;">Rufet, J</div>

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen  
PCT/DE 96/02476

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	GB 1 453 694 A (SHOE & ALLIED TRADES RES ASS) 27.Oktober 1976 siehe Ansprüche 12,18,20 ---	2
A,P	US 5 514 810 A (PLATZEK JOHANNES ET AL) 7.Mai 1996 siehe Spalte 1 - Spalte 2 -----	1,6-11

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 96/02476

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0331616 A	06-09-89	DE 3806795 A AT 130017 T DE 58909479 D JP 2196864 A NO 174394 B	07-09-89 15-11-95 21-12-95 03-08-90 17-01-94
GB 1076146 A		KEINE	
GB 1453694 A	27-10-76	KEINE	
US 5514810 A	07-05-96	DE 19508058 A	22-08-96

**PUB-NO:** WO009725305A1  
**DOCUMENT-IDENTIFIER:** WO 9725305 A1  
**TITLE:** NOVEL MONOFUNCTIONALISED  
EDTA, DTPA AND TTHA  
DERIVATIVES AND THEIR USE IN  
MEDICAL DIAGNOSIS AND THERAPY  
**PUBN-DATE:** July 17, 1997

**INVENTOR--INFORMATION:**

<b>NAME</b>	<b>COUNTRY</b>
PLATZEK, JOHANNES	DE
MARESKI, PETER	DE
NIEDBALLA, ULRICH	DE
RADUECHEL, BERND	DE

**ASSIGNEE--INFORMATION:**

<b>NAME</b>	<b>COUNTRY</b>
SCHERING AG	DE
PLATZEK JOHANNES	DE
MARESKI PETER	DE
NIEDBALLA ULRICH	DE
RADUECHEL BERND	DE

**APPL-NO:** DE09602476  
**APPL-DATE:** December 20, 1996

**PRIORITY-DATA:** DE19601060A (January 4, 1996)

**INT-CL (IPC):** C07C229/16 , C07C229/46 ,  
A61K049/00

**EUR-CL (EPC):** C07C229/16

**ABSTRACT:**

CHG DATE=19980116 STATUS=O>The invention relates to novel monofunctionalised ethylene diamine tetracetic acid, diethylene triamine pentacetic acid and triethylene tetramine hexacetic acid derivatives, their production and their use in the production of pharmaceutical agents.